Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel.
Direktor: Prof. Dr. Külz

Dr. phil. Heinrich Rollhäuser

Ueber die Wirkung von Benztetrazol auf die Atmung und den Kreislauf.

ZELLA-MEHLIS 1931

M. v. Nordheim'sche Buchdruckerei.

Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel.
Direktor: Prof. Dr. Külz

Ueber die Wirkung von Benztetrazol auf die Atmung und den Kreislauf.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von

Dr. phil. Heinrich Rollhäuser
approb. Zahnarzt
aus Frankfurt a. Main

Kiel 1930.

Druck: M. v. Nordheimsche Buchdruckerei Zella-Mehlis 1931.

Nr. 3

Rektoratsjahr 1930/31
Referent: Prof. Dr. Külz

Zum Druck genehmigt:

Dr. phil et med. Otto Aichel
Dekan

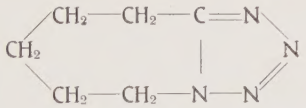
Meiner lieben Frau.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

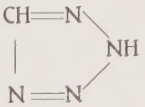
https://archive.org/details/IA40153319_0162

Ueber die Wirkung von Benztetrazol im Vergleich zu Cardiazol.

Ueber die hervorragende Bedeutung des Cardiazols (Knoll) als Analeptikum ist schon viel geschrieben worden. Cardiazol ist chemisch ein α, β-Cyclo-pentamethylen-tetrazol von folgender Konstitution:



Es ist sehr beständig, gut wasserlöslich und reagiert neutral. Es leitet sich ab vom Tetrazol, einem Ring mit vier Stickstoffatomen:

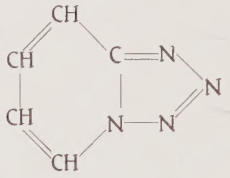


Das einfache Tetrazol hat s a u r e Eigenschaften, bildet ein n e u t r a l e s Natriumsalz, ist gegen Oxydationsmittel sehr beständig und wird von konzentrierten Mineralsäuren erst bei hohen Temperaturen gespalten in CO_2, N_2 und NH_3. Seine pharmakologische Wirkung ist noch nicht untersucht.

Der biologische Erfolg des Cardiazols gründet sich auf den Tetrazol- oder auf den Pentamethylenring oder auf die Verkettung beider miteinander.

In der chemischen Literatur ist ein Tetrazol bekannt, das viel Aehnlichkeit in seiner Konstitution mit dem Cardiazol auf-

weist, jedoch ein Kohlenstoffatom weniger hat, und über dessen pharmakologische Wirkung bis heute noch nichts bekannt ist. Es ist dies das 1 : 2 : 3 : 9 Benztetrazol von der Formel:



Es lag nahe, diesen Körper im Vergleich zum Cardiazol einer genauen Untersuchung zu unterziehen.

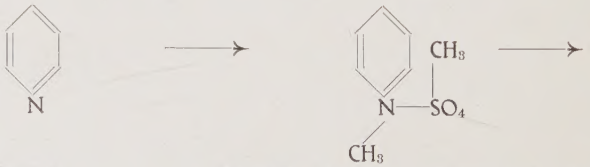
I. DARSTELLUNG DES BENZTETRAZOLS.

Sie ist verhältnismäßig umständlich, jedoch nicht schwer.

Das Ausgangsprodukt bildet das Pyridin, das in großer Reinheit im Handel erhältlich ist. Dieses wird auf dem Wasserbade mit Dimethylsulfat gekocht und das entstehende N - Methyl - pyridinium-methylsulfat mit Ferricyankalium zum N-Methyl-2-pyridon oxydiert. Unter der Einwirkung von Phosphorpentachlorid geht das Pyridon in 2- Chlorpyridin über, das weiterhin mit Hydrazin 2- Pyridyl - hydrazin ergibt. Behandelt man dieses mit Natriumnitrit in essigsaurer Lösung, so entsteht als Endprodukt das gewünschte Benztetrazol oder 1,5 - Divinylen - tetrazol.

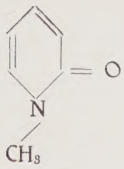
Zum leichteren Verständnis möge der Darstellungsgang durch folgende Formeln ausgedrückt werden:

1)



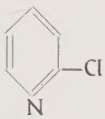
Pyridin — N - Methyl - Pyridinium - methyl - sulfat

2)



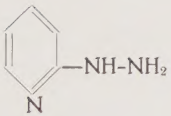
N - Methyl - 2 - pyridon

3)



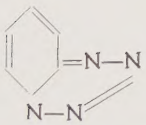
2 - Chlorpyridin

4)



2 - Pyridyl - hydrazin

5)



Benztetrazol

Die Ausbeuten in den einzelnen Phasen sind zufriedenstellend; sie bewegen sich zwischen 70 und 100% der Theorie. Das Benztetrazol kristallisiert in glänzenden, weißen, scheinbar monoklinen Tafeln, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser unter Zuhilfenahme von Tierkohle bei 158° C schmelzen. Es löst sich verhältnismäßig leicht in heißem Wasser, Alkohol, Aceton und Eisessig, schwer in kaltem Wasser. In ca. 100 g Wasser bei gewöhnlicher Temperatur ist 1 g Benztetrazol, bei Blutwärme 1,5 g löslich.

II. WIRKUNG DES CARDIAZOLS NACH DER LITERATUR.

Bevor wir über die Wirkung des Benztetrazols berichten, möchten wir hier in großen Umrissen die im Schrifttum bekannten pharmakologischen Eigenschaften des „Cardiazols" wiedergeben.

Nach *F. Hildebrandt* bewirkt 0,1 mg pro g beim Frosch, in den Bauchlymphsack gespritzt, nach 10 Min. Krampfanfall und Schleimabsonderung.

Werden bei der Ratte oder dem Meerschweinchen, subkutan oder intravenös 10 mg pro 100 g injiziert, tritt Atembeschleunigung, starke Unruhe und Krämpfe auf. Nach 15 mg pro 100 g erfolgt nach 20 Min. der Tod.

Beim Kaninchen zeigt sich starke Atembeschleunigung und bei 20 — 40 mg pro kg klonische Krämpfe.

Ist beim Kaninchen das Atemzentrum z.B. durch 4 mg Morphin pro kg geschädigt, so wird diese Schädigung durch intravenöse Injektion von 5 mg Cardiazol pro kg aufgehoben; die Atmung wird wieder beschleunigt.

Am isolierten Froschherzen (Temporarien) nehmen die Hubhöhen zu bei Cardiazol-Ringerlösung 1 : 5000, 1 : 2000 und 1 : 1000; dagegen tritt Schädigung des Herzens auf bei Konzentrationen von 1 : 200 bis 1 : 100, die jedoch leicht durch Auswaschen mit Ringerlösung zu beseitigen ist.

Schädigt man das isolierte Froschherz durch Chloroform 1,5 in 1000 Ringer gelöst, so tritt nach Zusatz von 1 mg Cardiazol zur Giftlösung (Cardiazolkonzentration 1 : 1000) wieder normales Schlagen ein.

Ist das isolierte Froschherz durch Cholinvinylester (1 : 1 Mill.) still gestellt, so wird die Hemmung durch 1 mg Cardiazol (Cardiazolkonzentration 1 : 1000) zur Giftlösung aufgehoben.

Beim Ratten- oder Meerschweinchenherz beträgt die wirksame Dosis zwischen 1 : 100 000, und 1 : 10 000 subkutan.

Liegt eine Strophantinvergiftung (1 : 20 000) vor, so erfolgt Regularisierung durch Cardiazol nach einer Gabe von 1 : 10 000, subkutan 1 : 20 000.

Nach *Hildebrandt* zeigt das allgemeine Wirkungsbild des Cardiazols den Typus eines zentral angreifenden Exzitans. Die phar-

makologische Wirkung des Cardiazols erstreckt sich auf Zentralnervensystem und Herz. Cardiazol erregt vor allem motorische Zentren und das Atemzentrum und macht bei kleinen Dosen Beschleunigung der Atmung, bei größeren Krämpfe.

Eichler und *Hildebrandt* berichten über die Wirkung von Cardiazol an durch Histamin, Chloroform, Chloralhydrat und Aderlass geschädigten Herzen.

Bei Histaminschädigung ist die Wirkung nicht sehr ausgesprochen.

Werden einem Kaninchen viermal in Abständen von 1 Min. je 0,1 g Chloralhydrat injiziert, so setzt die Atmung aus. Der Blutdruck sinkt, und das Herz steht still. Gibt man dann sofort wieder im Abstand von 1 Min. 5, 9, 18 mg Cardiazol pro kg intravenös, so erreicht der Blutdruck fast wieder seine alte Höhe.

Am Gesamtkreislauf des intakten Tieres äußert sich die Wirkung des Cardiazols in einer leichten Blutdrucksteigerung. Das Vasomotorenzentrum wird in Analogie mit den sonstigen zentralen Wirkungen des Cardiazols erregt, ebenso das Vaguszentrum. Durch Chloroform oder Chloralhydrat gesetzte Kreislaufschädigungen werden durch Cardiazol wirksam bekämpft.

Nach *Stroß* hat Cardiazol keinen Einfluß auf das normale Froschherz.

Ist das Froschherz durch Chloralhydrat geschädigt, so hebt Cardiazol die Hemmung wieder auf.

Bei Calcium-Mangel, bei Vergiftung durch Chinin oder Kampfer steigert Cardiazol die Leistung und regularisiert.

Bei Vergiftung mit arseniger Säure steigert Cardiazol nicht die Frequenz, jedoch die Leistung des Froschherzens.

Wird das Froschherz durch Chloroformdampf bis zum Verschwinden des Dehnungsreizes narkotisiert, so erfolgen auf Zusatz von Cardiazol 1 : 200, (das jedoch nicht immer wirksam ist) oder 1 : 100 kleine aber deutliche Schläge, 1 : 1000 ist unwirksam. Cardiazol 1 : 100 schädigt das Froschherz.

Bei einem Kaninchen, das mit 1 g Urethan pro kg narkotisiert wird, tritt bei einer Gabe von 0,45 ccm einer 10%igen Cardiazollösung intravenös Blutdrucksteigerung auf, die 10 Minuten anhält. Sie fehlt nach vorhergehender Dekapitation.

Stroß faßt seine Versuche über Cardiazol etwa wie folgt zusammen:

Cardiazol wirkt anders als Kampfer. Es erzeugt vor allem eine Blutdruckerhöhung durch Erregung des Vasomotorenzentrums. Die Leistung des normalen Froschherzen wird nicht merklich gefördert. Cardiazol wirkt auf das durch Ermüdung, Vorhofsdehnung, Chloralhydrat, Chinin, Kampfer, Calciummangel und arsenige Säure geschädigte Froschherz fördernd wie Coffeïn und Adrenalin, aber schwächer. Das vollständig narkotisierte Froschherz (Chloroform) wird nur zu einer sehr geringen Tätigkeit gebracht.

Werden nach *Tartler* weiße Ratten 70 Min. nach einer subkutanen Medinalinjektion (20 mg pro 100 g) mit Cardiazol (10 mg pro 100 g) behandelt, so tritt sofortiges Aufwachen ein. Die Tiere bleiben wach. Cardiazol wirkt hier ausschließlich als Antagonist des Medinals.

III. BIOLOGISCHE VERSUCHE MIT BENZTETRAZOL.*

A. Wirkung des Tetrazols auf die Atmung.

1. Versuche an weißen Mäusen.

Tier 1. 20 g 0,25 mg Tetrazol pro g, nach 30 Min. verstärktes, dyspnoisches Atmen.

Tier 2. 23 g 0,43 mg Tetrazol pro g, nach 45 Min. springt verschiedene Male in die Höhe, dyspnoisches Atmen.

Tier 3. 21 g 0,95 mg Tetrazol pro g, nach 120 Min apathisch, dyspnoisches, gequältes Atmen, schnappt mit großer Anstrengung nach Luft. Nach 180 Min. tot.

Tier 4. 22 g 0,43 mg Tetrazol pro g. Springt öfter in der ersten Stunde. Atmung nach 90 Min.: 96. Nach 180 Min. schnappt nach Luft, lebhafter. Nach 24 Std. apathisch.

Tier 5 22 g 0,68 mg Tetrazol pro g. Augen zugekniffen, apathisch, dyspnoisches Atmen während der ersten 180 Min. des Versuches. Nach 180 Min.: kriecht schwerfällig auf dem Boden hin.

Es läßt sich ein Einfluß des Tetrazols auf die Atmung nicht verkennen. Sie erfolgt ruckweise, ungleichmäßig. Ob es sich um eine Beeinflussung des Atemzentrums handelt oder um Verände-

---

* *Bei den Warmblütern wirkte eine Lösung von 1,5 g in 100 ccm Säugetierringer. Sie war jedesmal zur Auflösung des Tetrazols auf 50 — 60° zu erwärmen und dann auf Körpertemperatur abzukühlen.*

rung im Bereich der Luftwege, muß dahingestellt bleiben. Größere Dosen wirken schon nach kurzer Zeit tödlich; Krämpfe werden jedoch nicht beobachtet.

2. Versuche an Meerschweinchen.

Tier 1. 175 g. 0,32 mg Tetrazol pro g. Nach 60 Min. unruhig, putzt sich häufig das Maul und die Nase; nach 120 Min. heftiges Nagen, nach 180 Min. Nagen, nach 20 Stunden tot (Pneumonie?).

Tier 2. 290 g. 0,67 mg Tetrazol pro g. Nach 60 Min. unruhig, putzt sich häufig das Maul und die Nase. Nach 120 Min. Luftmangel, feuchte Nase, die von Zeit zu Zeit geputzt wird, nach 180 Minuten Schnappen nach Luft, dauerndes Putzen der Nase, nach 20 Stunden normal.

3. Versuche an Kaninchen.

Gewicht 1520 g. Atmung 78 pro Min.

4^{10} 50 mg Tetrazol pro kg Tier in die Ohrvene gespritzt.

Nach 15 Min. leckt es sich die Schnauze,
„ 20 „ Atmung 42,
„ 25 „ Atmung 36.

5^{25} nochmals 50 mg Tetrazol pro kg; im ganzen also 100 mg.

Nach	10 Min.		Atmung 39
„	15 „	leckt sich die Schnauze,	
„	25 „	desgl.	Atmung 36
„	30 „	desgl.	Atmung 32
„	35 „	desgl. vermehrt	Atmung 35
„	40 „	legt sich lang hin	Atmung 40
„	60 „		Atmung 38
„	90 „	nagt	Atmung 40
„	24 Std.		Atmung 86

Zur Bestimmung des Atemvolumens und der Atemfrequenz wurden mehrere Versuche angestellt.

Die Schnauze des aufgebundenen Tieres wurde in einen Glastrichter gesteckt, der luftdicht durch eine Gummimembran, die in der Mitte eine nicht zu große Oeffnung besaß, abgeschlossen war. An der zu einer 3-Liter-Gasuhr führenden Schlauchleitung waren in unmittelbarer Nähe des Trichters zwei Wasserventile angeschlossen, die einen Widerstand von 1 mm hatten. Das eine diente zum Einatmen und war im Nebenschluß, das

zweite Ausatmungsventil war in die Leitung zur Uhr geschaltet. Schließlich besaß der Trichter selbst einen Glasrohransatz, der während der Dauer des Versuches mit dem Daumen verschlossen werden konnte. Die eigentliche Versuchsdauer betrug 1 Min. In dieser Zeit wurde die Atmung mitgezählt und am Ende das Atemvolumen an der Uhr abgelesen. Zwischen zwei Versuchen wurde eine Pause von 3 Minuten eingeschaltet, so daß jede neue Messung nach vier Minuten begann. Die Versuche, die man erst nach Gewöhnung des Tieres an den Operationstisch ausführte, wurden sowohl an intakten als auch an durch Morphin geschädigten Tieren vorgenommen. Die Kaninchen erhielten das Tetrazol einmal intravenös, ein ander Mal subkutan. Nebenher gingen vergleichsweise einige Versuche mit Cardiazol.

1. Versuch: Kaninchen, 2400 g.

in der ... Minute

Zeit	1.	5.	9.	13.	17.	21.	25.	29.	33.	37.	41.
Atemvolumen L pro Min.	1,20	1,29	1,18	1,43	1,19	1,29	1,28	1,34	1,32	1,29	1,41

Zeit	45.	49.	53.
Atemvolumen L pro Min.	1,22	1,34	1,26

Mittel 1.29

20 mg Tetrazol pro kg intravenös.

Zeit	1.	5.	9.	13.	17.	21.	25	29.	33.	37.	41.
Atemvolumen L pro Min.	1,20	1,30	1,46	2,12	1,90	1,35	1,32	1,21	1,32	1,36	1,26

Zeit	45.	49.
Atemvolumen L pro Min.	1,39	1,31

In diesem Versuch am intakten Tier zeigt sich eine erregende Wirkung auf die Atmung; sie ist allerdings nicht von langer Dauer.

2. Versuch: Kaninchen 2200 g.

Zeit	1.	5.	9.	13.	17.	21.
Atemvolumen L pro Min.	1,22	1,01	0,80	Mittel 0,85 0,82	0,91	0,86
Atemzüge pro Minute	82	81	69	Mittel 66 67	64	63
Atemtiefe ccm.	15	12	12	12	14	14

34 mg Tetrazol pro kg subkutan.

Zeit	1.	5.	9.	13.	17.	21.	25.	29.	33.	37.	41.
Atemvolumen L pro Min.	1,20	1,19	0,90	0,79	1,16	0,97	1,42	1,07	0,83	0,84	0,86
Atemzüge pro Minute	76	72	65	56	73	69	1)	60	53	47	45
Atemtiefe ccm	16	17	14	14	16	14	1)	18	16	18	19

Zeit	45.	49.	53.	57.	61.	65	69	73.	77.
Atemvolumen L pro Min.	0,76	0,74	0,77	0,93	0,74	0,68	1,10	0,83	0,67
Atemzüge pro Minute	44	43	42	43	42	40	45	42	39
Atemtiefe ccm	17	17	18	21	18	17	24	20	17
			unruhig			unruhig			

1) sehr unruhig

Auch hier gab sich eine gewisse Erregung auf die Atmung kund. Sie flaute nicht rasch ab, wie bei der intravenösen Gabe, sondern brach mehrmals durch. Die Atemtiefe war stets größer als vor der Einspritzung, die Frequenz geringer.

3. Versuch: Kaninchen, 4400 g, erhielt 3 1/2 Stunden vor Beginn des Versuches 10 mg Morphin pro kg.

Zeit	in der Minute 1.	5.	9.	13.	
Atemvolumen pro Min.	1,03	0,99	0,94	1,02	Mittel 1,00
Atemzüge pro Min.	37	37	33	37	Mittel 36
Atemtiefe ccm	28	27	28	28	

17 mg Tetrazol pro kg intravenös.

Zeit	1.	5.	9.	13.	17.	21.	25.	29.	33.	37.	41.
Atemvolumen pro Minute	1,40	1,32	1,30	1,41	1,46	1,45	1,30	1,47	1,35	1,55	1,39
Atemzüge pro Minute	49	47	46	48	53	48	45	45	41	44	44
Atemtiefe ccm	29	28	28	29	28	30	29	33	33	35	32

Zeit	45.	49.	53	57.	61.	65.	69.	94.	98.	102.	106.
Atemvolumen pro Minute	1,48	1,33	1,50	1,34	1,51	1,53	1,57	1,20	1,17	1,44	1,42
Atemzüge pro Minute	43	42	44	39	45	47	48	44	43	49	51
Atemtiefe ccm	34	32	34	34	34	33	33	27	27	29	28

Zeit	110.	114.	118.
Atemvolumen pro Minute	1,58	1,59	1,55
Atemzüge pro Minute	54	58	56
Atemtiefe ccm	29	27	28

Das Atemvolumen pro Minute wurde nach der Injektion vergrößert. Es blieb für längere Zeit bei einer Steigerung von 50 %. Nach einer kurzen Unterbrechung des Versuches, während der das Atemvolumen wieder sank, stieg es bald wieder zur ursprünglichen Höhe. Die Atemtiefe blieb fast dieselbe, es vergrößerte sich aber die Atemfrequenz. Wenn auch die Einspritzung in dem Stadium des Erwachens erfolgte, so zeigt doch der plötzliche Eintritt der Vergrößerung des Atemvolumens, daß es sich um eine Wirkung des verabfolgten Tetrazols handelt.

4. Versuch: Kaninchen, 2900 g, erhielt 1 1/2 Stunden vor Beginn des Versuches 10 mg Morphin pro kg.

	in der ... Minute					
Zeit	1.	5.	7.	13.	17.	
Atemvolumen pro Min.	0,53	0,52	0,60	0,52	0,55	Mittel 0,53
Atemzüge pro Min.	30	27	30	26	27	Mittel 27
Atemtiefe ccm	18	19	20	20	20	

26 mg Tetrazol pro kg subkutan.

Zeit	1.	5.	9.	13.	17.	21.	25	29.	33.	37.	41.
Atemvolumen pro Minute	0,72	0,58	0,62	0,55	0,52	0,64	0,68	0,68	0,65	0,70	0,78
Atemzüge pro Minute	30	25	25	25	25	24	27	24	26	28	29
Atemtiefe ccm	24	23	25	22	21	27	25	26	25	25	27

Zeit	45.	49.	53.	57	61.	65.	69.	73.	77.	81.	85.	89.
Atemvolumen pro Minute	0,83	0,68	0,68	0,73	0,72	0,95	0,91	1,06	1,15	0,94	1,06	1,08
Atemzüge pro Minute	28	30	30	29	28	31	31	36	36	33	38	37
Atemtiefe ccm	30	23	23	25	26	31	29	29	32	29	28	29

dyspnoisches Atmen

Zeit	93.	97.	1.01	211.	215.	219.	223.
Atemvolumen pro Min.	0,89	0,88	0,93	0,72	0,72	0,79	0,79
Atemzüge pro Min.	37	37	37	33	36	36	39
Atemtiefe ccm.	24	24	25	22	20	22	20

Aehnlich wie nach der Einspritzung von Tetrazol unter die Rückenhaut beim intakten Tier (s. Versuch 2) begegneten wir hierbei Spitzen. Der Anstieg direkt nach der Gabe war wohl auf den Reiz der Injektion zurückzuführen. Die Erregung der Atmung erfolgte langsam und war infolge der langsamen Resorption von längerer Dauer. Die Atemtiefe war deutlich erhöht.

Die entsprechenden Versuche mit Cardiazol möchten wir nicht mit Zahlen belegen. Die günstige Wirkung ist bekannt. Es sei aber gesagt, daß bei einem Morphinkaninchen sofort nach der Einspritzung von 18 mg Cardiazol pro kg intravenös Krämpfe und 5 Minuten später der Tod eingetreten war. Ein anderes Tier ohne Morphin fiel gleich nach der Gabe von 21 mg Cardiazol pro kg intravenös in heftige Krämpfe mit fast dem $2\,^1/_2$-fachen Atemvolumen per Minute. Die erregende Wirkung war nach 40 Minuten wieder vollkommen verschwunden. Bei einem weiteren Morphinkaninchen traten nach 15 mg Cardiazol pro kg intravenös sofort Krämpfe auf. Das minutliche Atemvolumen ging nach 3 Minuten beinahe auf Morphinhöhe zurück, erreichte also bei weitem nicht die normale Atemmenge.

Während beim Cardiazol eine krampfmachende Dosis leicht zu erreichen war, konnte diese beim Tetrazol, auch bei noch so hohen Dosen, nicht beobachtet werden. Das Tier wurde schlimmstenfalls unruhig. Die Wirkung des Cardiazols auf die Atmung war allerdings viel stärker als die des Tetrazols. Dies ist wohl mit in der schwereren Löslichkeit des letzteren in Wasser und anderen Lösungsmitteln begründet.

4. Versuche an weißen Ratten.

Den Angaben von *Tartler* folgend, der in einer Arbeit „Ueber den Antagonismus und Synergismus zwischen einigen Analepticis und Medinal" die Wirkung von Cardiazol auf weiße Ratten im Medinalschlaf prüfte, gaben wir unseren weißen Ratten 20 mg

Medinal pro 100 g Körpergewicht. Nach 1 1/2 Stunden lagen die drei Tiere im Vollschlaf in Seitenlage.

a) Das erste erhielt 21 mg Tetrazol pro 100g.
Nach 1 Minute bewegte es das Maul.
Nach 2 Minuten schläft es weiter, jedoch in Normallage, d.h. das Tier liegt weder mit den Vorderbeinen noch mit dem Hinterkörper in Seitenlage. Beim Umlegen gewinnt es stets wieder die Normallage. Aber auch eine weitere Gabe von 21 mg pro 100 g Tetrazol nach 50 Minuten konnte kein volles Erwachen hervorrufen.
Nach 80 Minuten wachte die Ratte.

b) Das zweite Tier erhielt sofort die doppelte Menge (= 41 mg) pro 100 g Tetrazol. Es wurde jedoch nur dasselbe Ergebnis erreicht wie unter a).

c) Das dritte Tier wurde zur Kontrolle mit Cardiazol gespritzt. Nach subkutaner Einverleibung von 10 mg Cardiazol pro 100 g Tier trat nach 6 Minuten prompt vollständiges Erwachen mit spontaner Bewegung ein. Der Zustand des Wachseins blieb erhalten.

Aus diesen Versuchen ging hervor, daß Cardiazol sehr viel kräftiger wirkt als das Tetrazol. Auch durch noch so große Dosen von Tetrazol war das Erwachen nicht zu erlangen.

B. Wirkung des Tetrazols auf den Kreislauf und das Herz.

1. Beim Kaninchen.

Der Blutdruck wurde an der Carotis gemessen. Die Injektionen erfolgten in die Jugularis.

a) Bei einem normalen Kaninchen von 2,8 kg Körpergewicht injizierten wir zunächst 5,3 mg Tetrazol pro kg und, da der Blutdruck sich nicht änderte, nach 3 Minuten weitere 10,6 mg. Die Wirkung war zu geringfügig. Wir erhöhten die Gabe auf 26,5 mg 8 Minuten nach Versuchsbeginn. Es trat sofort nach dieser eine kurze Zeit anhaltende Erniedrigung ein, die wohl auf den Kältereiz zurückzuführen war. 2 Minuten später stieg der Blutdruck etwas. Nach 25 Minuten wurde die letzte Dosis wiederholt. Die Steigerung erreichte jetzt nicht die Höhe wie vorher. Der Puls ging regelmäßig. Eine Steigerung des Blutdruckes am intakten Tier war, wenn auch nicht kräftig, so doch deutlich zu beobachten.

b) Analog der Versuchsanordnung von *Eichler* und *Hildebrandt* bekam ein Kaninchen von 1,5 kg Körpergewicht in minutlichem Abstand je 0,1 g Chloralhydrat pro kg, um den Blutdruck künstlich herunterzudrücken. Blutdruck vor dem Versuch 54 mm Hg; 5 Minuten nach der letzten Chloralhydratgabe 14 mm. Jetzt wurden 20 mg Tetrazol in die Jugularis eingespritzt. Der Puls fing an regelmäßiger und die Amplitude größer zu werden; jedoch stieg der Blutdruck nicht merklich und zwar auf 20 mm. 3 Minuten später wurden 50 mg Tetrazol gegeben. Der Blutdruck erhöhte sich langsam innerhalb 8 Minuten auf 36 mm. Auch nach weiteren 2 Injektionen von je 50 mg Tetrazol erreichten wir keine momentane Steigerung; das stetige Ansteigen war wohl auf das Nachlassen der Chloralhydratnarkose zurückzuführen.

Da sich durch die wiederholte Injektion von kleinen Mengen Chloralhydrat keine über längere Zeit gleichbleibende Herabsetzung des Blutdruckes erreichen ließ, benutzten wir in den folgenden Versuchen Cyclo-hexanol-urethan, das vor allem bei der Katze eine langanhaltende Blutdrucksenkung hervorruft.

2. Bei der Katze.

a) Eine 4,2 kg schwere Katze wurde mit Aether narkotisiert. Bei der ersten Gabe von 7 mg Tetrazol pro kg bestand ein Blutdruck von 144 mm Hg. Er stieg innerhalb 2 Minuten auf 150 mm. Eine weitere Gabe von 14 mg rief die übliche momentane Senkung hervor. Der Blutdruck erhöhte sich nach weiteren 3 Minuten auf 159 mm. Nun wurde Urethan gegeben, um die Tetrazolwirkung am geschädigten Kreislauf zu prüfen. 27 Minuten nach Beginn des Einlaufens von Urethan wurde der Aether abgesetzt. Innerhalb von 32 Minuten flossen 119 ccm Urethan ein. Jetzt injizierten wir 10 mg Tetrazol pro kg. Eine geringfügige Steigerung des Blutdrucks, der zuvor 125 mm betrug, war zu erkennen: 134 mm nach 3 Minuten. Das Tier kam bald darauf ad exitum, wohl verursacht durch die großen Mengen von Injektionsflüssigkeit. Herzmassage blieb ohne Erfolg.

b) Eine andere Katze, 5,4 kg schwer, erhielt gleich zu Beginn des Versuches (Blutdruck 151 mm) Urethan. Nach 1 Stunde waren 200 ccm davon eingeflossen. Nach weiteren 48 Minuten war der Blutdruck auf 103 mm gesunken. Eine intravenöse Gabe von 14 mg Tetrazol pro kg erhöhte den Druck überhaupt nicht (100 mm). Zur Kontrolle wurden 4 Minu-

ten nach der Tetrazoleinspritzung 19 mg Cardiazol pro kg gegeben. Der Blutdruck erreichte maximal 112 mm. Nachdem die Katze 10 Minuten später nur noch 90 mm hatte, wurde es noch einmal mit einer größeren Menge Tetrazol (19 mg/kg) versucht. Hierbei konnte eine Blutdrucksteigerung von 22 mm beobachtet werden (auf 122 mm).

Aus dieser Versuchsreihe ging hervor, daß das Tetrazol nur eine geringe Wirkung auf den Blutdruck ausübt. Aber auch mit Cardiazol konnten wir nur eine geringe Blutdrucksteigerung erreichen.

3. Versuche am isolierten Froschherzen.

Es wurden als die Herztätigkeit abschwächende Gifte: Chloroform, Chloralhydrat, Aethylalkohol, Aethylurethan und schließlich als Ersatz für Acetylcholin: Trimethylbutyl-ammoniumjodid angewandt *.

Zunächst wurde die schädigende Dosis am normalen Froschherzen festgestellt. Tetrazol : Froschringer = 1 : 100 wirkte schädigend, 1 : 1000 etwas belebend. Selbst Konzentrationen von 1 : 100 000 zeigen noch eine geringe Vergrößerung der Amplitude.

a) Eine Reihe von Versuchen mit Chloroform verliefen unbefriedigend, da sich nämlich zeigte, daß durch die notwendige Belüftung der Ringer-Giftlösung das Chloroform langsam ausgetrieben und demnach in demselben Maße unwirksam wurde. Wir hatten schließlich nur noch die reine Ringer-Giftlösung vor uns.

b) Die Chloralhydratschädigung mußte mehrmals gesetzt werden, bis eine gleichbleibende Wirkung eintrat. So gelang es uns weder mit Tetrazol noch mit Cardiazol die schädigende Wirkung des Chloralhydrates (1 : 1000) aufzuheben. Erst nach Beseitigung des Giftes durch Auswaschen mit Ringer oder Tetrazol-Ringer (1 : 1000) konnten wir das Herz wieder zum Schlagen bringen.

c) Aethylalkohol. 5 %iger Alkohol setzt die Tätigkeit des Herzens sofort herab. Die Hemmung konnte ein wenig und auch nur vorübergehend durch ein Gemisch von Alkohol (1 : 10)

---

* *Die Giftkonzentration bei diesen Versuchen war in der Frosch-Ringer-Giftlösung die gleiche wie in der Frosch-Ringer-Gift-Tetrazol- (oder Cardiazol-) lösung.*

$\dashv$ Tetrazol-Ringer (1 : 500) $\overline{aa}$ aufgehoben werden. Genau so verhielt sich Cardiazol.

d) Urethan (Aethylurethan). Auch die Urethanschädigung konnte weder durch Tetrazol noch durch Cardiazol in verschiedenen Konzentrationen beseitigt werden. Dies gelang erst durch mehrmaliges Auswechseln der Ringerlösung.

Die Schädigung des Herzens hat sich demnach in unseren Versuchen durch Tetrazol kaum beeinflussen lassen. Die Cardiazolwirkung war aber auch nicht sehr ausgesprochen.

Beide Körper erwiesen sich aber wirksam gegenüber Giften, die durch Vagusreizung die Herztätigkeit herabsetzten. Wir benutzten

e) Trimethyl-butyl-ammoniumjodid. Dieses Gift wirkt wie Acetylcholin, also vagusreizend, hat aber den Vorteil, daß es nicht so leicht im Organismus zerstört werden kann. Gegenüber diesem Körper erwies sich das Tetrazol wie auch das Cardiazol als ausgesprochener Antagonist, d.h. beide hoben die Hemmung der Herztätigkeit durch die quarternäre Ammoniumbase prompt auf. Die Versuche wurden mit verschiedenen Konzentrationen angestellt. Wirksam waren noch Konzentrationen von 1 : 200 bis 1 : 1500. So wurde z.B. ein Herzstillstand durch $n/_{60000}$ Trimethyl-butyl-ammonium prompt aufgehoben, wenn der Herzinhalt durch eine Lösung aus gleichen Teilen $n/_{30000}$ Trimethyl-butyl-ammonium und 1 : 750 Benztetrazol ersetzt wurde.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Es wurde das Benztetrazol dargestellt und in seinen pharmakologischen Wirkungen untersucht und vor allem mit dem Cardiazol vergichen.

II. Einwirkung auf die Atmung:

1) bei Meerschweinchen trat keine deutliche Beeinflussung der Atmung ein.

2) beim normalen Kaninchen war eine Vergrößerung des Atemvolumen für kurze Zeit bei ungefähr gleichbleibender Atemfrequenz festzustellen.

3) bei Kaninchen, deren Atmung durch Morphin herabgesetzt war, wurde das Atemvolumen etwas vermehrt, vornehmlich durch Steigung der Frequenz. Versuche mit Cardiazol ergaben, daß das Atemvolumen sowohl bei normalen als auch bei Morphinkaninchen sich nur steigern ließ, wenn man dicht an die krampfmachenden Dosen heranging.

III. Der Medinalschlaf von weißen Ratten ließ sich durch Cardiazol aufheben, durch Tetrazol nur ganz unvollkommen.

IV. Eine wesentliche Blutdrucksteigerung rief bei unseren Versuchen weder das Tetrazol noch das Cardiazol hervor. Auf den durch Cyclo-hexanol-urethan herabgesetzten Blutdruck hatten beide Mittel keinen nennenswerten Einfluß.

V. Die Schädigung der Froschherzen durch Narkotika (Chloralhydrat, Alkohol, Aethylurethan) ließen sich weder durch Tetrazol noch durch Cardiazol aufheben, wenn die Narkotikumkonzentration konstant gehalten wurde. Dagegen gelang es mit beiden Mitteln sicher, den Herzstillstand durch ein den Parasympathikus erregendes Gift (Trimethyl-butyl-ammoniumjodid) aufzuheben.

SCHRIFTENNACHWEIS

W. Stroß: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 114, S. 177 (1926).
F. Hildebrandt: desgl. Bd. 116, S. 100 (1926).
O. Eichler u. *F. Hildebrandt:* desgl. Bd. 116, S. 110 (1926).
O. P. Tartler: desgl. Bd. 143, S. 65 (1929).
Fargher u. *Furness:* Journ. of chem. Soc. Bd. 107, S. 695 (1915).

LEBENSLAUF

Ich, *Heinrich Rollhäuser*, evangelischen Bekenntnisses, Preuße, wurde am 16. Juli 1888 zu Frankfurt am Main als Sohn des Weinhändlers Friedrich Rollhäuser geboren. Von meinem siebenten bis zehnten Lebensjahre besuchte ich die Glauburgschule meiner Vaterstadt. Ostern 1898 trat ich in die Adlerflycht-Realschule ein, aus der ich Ostern 1904 in die Obersekunda der Klinger-Oberrealschule überging. Ostern 1907 verließ ich diese Anstalt mit dem Zeugnis der Reife, um mich dem Studium der Naturwissenschaften zu widmen.

Von Ostern 1907 bis Ostern 1909 besuchte ich die Technische Hochschule zu Darmstadt und bestand dort 1909 die Diplom-Vorprüfung. Im Sommersemester 1909 bezog ich die Universität Marburg, um dort mein Studium zu beenden. Am 19. Juli 1911 promovierte ich auf Grund meiner chemischen Dissertation „Ueber 4-Aminotoluol-2-merkaptan" mit magna cum laude zum Doctor philosophiae.

Vom 1. Oktober 1911 bis 15. März 1913 war ich Assistent im Chemischen Institut zu Marburg unter Prof. Dr. *A. Reißert.*

Vom 15. März 1913 bis Kriegsausbruch und vom 15. Febr. 1915 bis 28. Juni 1915 arbeitete ich im wissenschaftlichen Laboratorium der Firma *Kalle & Co.* in Biebrich a. Rh.

Vom 10. August 1914 bis 10. Februar 1915 nahm ich als freiwilliger Krankenpfleger am Kriege teil.

Am 28. Juni 1915 wurde ich zum Militärdienst eingezogen und am 20. Dezember 1916 auf Grund einer Reklamation von ihm befreit

Bis 31. Dezember 1924 leitete ich verschiedene Großbetriebe in der chemischen Fabrik *Griesheim-Elektron.*

Von März 1925 bis Januar 1926 war ich als Chefchemiker an einer Holzverkohlung in der Slowakei tätig.

Von Januar 1926 bis 31. Dezember 1926 hatte ich die Stelle als erster Betriebsleiter bei der chemischen Fabrik *Dr. Hugo Stoltzenberg* in Hamburg inne.

Durch Aufgabe ihrer Betriebe, die ich unter der Liquidationsfirma bis Mitte Februar 1927 weiter führte, wurde ich stellenlos.

Ostern 1927 begann ich mein zahnärztliches Studium in Kiel, bestand meine Vorprüfung am 7. März 1928 mit sehr gut und erhielt am 7. November 1929 meine Approbation als Zahnarzt.